



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 102 17 314 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 102 17 314.1  
㉔ Anmeldetag: 18. 4. 2002  
㉕ Offenlegungstag: 13. 11. 2003

㉙ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 C 69/74**  
C 07 C 69/75  
C 07 C 61/00  
C 07 D 321/00  
C 07 C 233/57  
A 61 K 31/335  
A 61 K 31/357

**DE 102 17 314 A 1**

㉚ Anmelder:  
Fumapharm AG, Muri, CH

㉛ Vertreter:  
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

㉞ Erfinder:  
Joshi, Rajendra Kumar, Dr., Zürich, CH; Strebel,  
Hans-Peter, Dr., Luzern, CH

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉟ Carbocyclische und Oxacarboncyclische Fumarsäure-Oligomere

㊱ Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte carbocyclische und oxacarboncyclische Fumarsäure-Oligomere sowie die Verwendung derselben zur Herstellung eines Arzneimittels und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

**DE 102 17 314 A 1**

# DE 102 17 314 A 1

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte carbocyclische und oxacarboxyclische Fumarsäure-Oligomere sowie die Verwendung derselben zur Herstellung eines Arzneimittels und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

5 [0002] Fumarsäuredialkylester sowie Fumarsäuremonoalkylester und Salze derselben werden seit langem mit Erfolg zur Behandlung der Psoriasis verwendet. Diese Verwendung ist in einer Anzahl von Patenten beschrieben worden, siehe beispielsweise die DE-25 30 372, DE 26 21 214 oder EP-B-0 312 697.

[0003] Weiterhin beschrieben ist die Verwendung der Fumarsäuremono- und -diester zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie beispielsweise der Polyarthrit oder der Multiplen Sklerose (siehe DE 197 21 099.6 sowie 10 DE 198 53 487.6), aber auch zur Verwendung in der Transplantationsmedizin (siehe DE 198 53 487.6 und DE 198 39 566.3). Aus der DE 101 01 307.8 sowie der DE 100 00 577.2 ist außerdem die Verwendung der Fumarsäuremono- und -diester zur Behandlung NFkappaB-vermittelter Erkrankungen wie die Behandlung mitochondrialer Erkrankungen bekannt. Alle genannten Druckschriften beschreiben Fumarsäuremono- und -diester, gegebenenfalls in Form bestimmter Salze.

15 [0004] Die genannten Fumarsäureester weisen wegen deren Flüchtigkeit bzw. Sublimierbarkeit den Nachteil auf, dass sie bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte, insbesondere in fester Form zur oralen Verabreichung, schwierig zu handhaben sind. Genauer erfordert die Herstellung dieser Produkte Schutzmaßnahmen wie die Verwendung von Atemmasken, Handschuhen, Schutzanzügen usw.

[0005] Darüber hinaus werden die Fumarsäureester nach oraler Verabreichung im Magen-Darm-Trakt resorbiert und 20 von allen Körperzellen unspezifisch aus dem Blutstrom aufgenommen. Es müssen daher entsprechend hohe Dosen verabreicht werden. Diese hohen Dosen führen wiederum zu den bekannten Nebenwirkungen der Fumarsäuretherapie, wie Flush-Symptome (Rötungen) oder gastrointestinalen Reizungen (Übelkeit, Durchfälle, Blähungen). Die Nebenwirkungen können zwar, wie im oben genannten Stand der Technik beschrieben, durch die Verabreichung des Wirkstoffes in Form von Mikrotabletten erheblich gesenkt, jedoch nicht vollständig vermieden werden.

25 [0006] Gleichzeitig werden die Fumarsäureester im Blut rasch hydrolysiert und die Hydrolyseprodukte Alkohol und Fumarsäure bzw. Fumarsäuremonoester verstoffwechselt. Zum Erhalt therapeutisch wirksamer Spiegel ist daher eine wiederholte, häufige Verabreichung erforderlich. Zwar lässt sich bezüglich der Nebenwirkungen ein gewisser Gewöhnungseffekt beobachten, eine weitere Verringerung der Nebenwirkungsrate wäre jedoch wünschenswert.

[0007] Zur Vermeidung dieser Nachteile sind aus der nicht vorveröffentlichten DE 101 33 004.9 Fumarsäuremono- 30 und -diamide bekannt. Diese Amide werden mit Aminosäuren und vorzugsweise mit bestimmten Peptiden gebildet. Die Bindung an ein Peptid soll für die spezifische Übermittlung des Fumarsäurederivats an einzelne Zielzellen sorgen. Die genannten Fumarsäure-Peptid-Derivate weisen jedoch den Nachteil auf, dass sie in der Herstellung sehr aufwendig sind.

[0008] Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Fumarsäurederivate und deren Verwendung zur Verfügung zu stellen, die beständiger gegenüber der Hydrolyse und einfacher in Herstellung und Handhabung sind.

35 [0009] Gelöst wird die vorliegende Aufgabe durch bestimmte carbocyclische und oxacarboxyclische Fumarsäure-Oligomere, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und diese enthaltende Arzneimittel.

[0010] Genauer betrifft die vorliegende Erfindung in einem ersten Aspekt carbocyclische und oxacarboxyclische Fumarsäure-Oligomere, enthaltend 2 bis 10 von Fumarsäure und/oder deren Estern und/oder Amidene abgeleitete Einheiten als wiederkehrende Einheiten. Diese carbocyclischen und oxacarboxyclischen Fumarsäure-Oligomere werden vorzugs- 40 weise durch olefinischer C-C-Doppelbindungen bzw. polarisierte, olefinische Polymerisation der C-C-Doppelbindungen und Carbonylsauerstoffe der Einheiten erhalten. Vorzugsweise sind die von der Fumarsäure abgeleiteten Einheiten abgeleitet von Monomeren, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäure, Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoamiden, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten und deren Salzen sowie Mischungen derselben. Stärker bevorzugt enthält das erfindungsgemäße Oligomer lediglich von einem oder zwei 45 Monomeren abgeleitete Einheiten; am meisten bevorzugt enthält das Oligomer ausschließlich identische Monomereinheiten. Bevorzugt handelt es sich bei dem Monomeren nicht um die Fumarsäure selbst, sondern um eines der genannten Derivate, insbesondere die Mono- oder Dialkylfumarate.

[0011] Das erfindungsgemäße, carbocyclische Oligomer setzt sich aus den von der Fumarsäure abgeleiteten Einheiten dergestalt zusammen bzw. besteht aus diesen, dass die Einheiten an den C-Atomen 2 und 3 des Fumarsäureskeletts durch 50 kovalente C-C-Bindungen so miteinander verbunden sind, dass ein carbocyclisches Oligomer entsteht. Die C-C-Bindungen können durch olefinische Polymerisation der Doppelbindungen entstehen. Das erfindungsgemäße, carbocyclische Fumarsäure-Oligomer enthält vorzugsweise keine olefinischen Unsättigungen im Rückgrat.

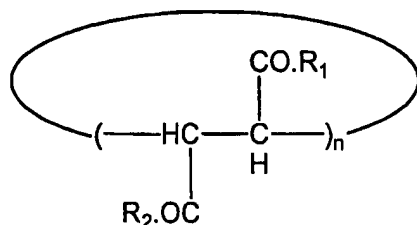
[0012] Das Oligomerrückgrat (der Carbocyclus) besteht bei dem erfindungsgemäßen, carbocyclischen Oligomeren aus den Fumarsäure-Einheiten, d. h. es weist eine gerade Anzahl an C-Atomen auf und enthält keine anderen Monomeren und/oder Heteroatome. Dieses Rückgrat ist an jedem C-Atom durch eine der Carbonsäure- bzw. Carbonsäureamidgruppen der Fumarsäure-Monomereinheit(en) substituiert, aus der bzw. denen es aufgebaut ist. Die Monomereinheiten können bei der Synthese bzw. über Polymerisation der Derivate in Form der Ester oder Amide, aber auch in Form von Salzen 55 vorliegen.

[0013] Das erfindungsgemäße, oxacarboxyclische Oligomer setzt sich aus den Fumarsäure-Monomeren dergestalt zusammen, dass die Einheiten an den C-Atomen 1 und 3 über Etherbrücken miteinander verbunden sind. Gleichzeitig verschiebt sich die ethylenische Unsättigung von den Atomen C<sub>2</sub> und C<sub>3</sub> auf C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub>. Der Ring enthält im Fall der erfindungsgemäßen, oxacarboxyclischen Oligomere also Polyoxypenten-Einheiten.

60 [0014] Der hier verwendete Ausdruck "Oligomer" bezieht sich auf eine Anzahl von mindestens zwei Fumarsäure-Monomereinheiten. Das erfindungsgemäße, carbocyclische Fumarsäure-Oligomer enthält üblicherweise 2 bis 10, vorzugsweise 2 bis 6 und am meisten bevorzugt 2 bis 3 von Fumarsäure abgeleitete Einheiten. Diese können grundsätzlich in jeder sterischen Anordnung miteinander polymersieren bzw. zur Bildung des Carbocyclus aneinander gebunden sein. Bevorzugt stehen die Carbonsäure- bzw. Carbonsäureamidgruppen als Substituenten der Fumarsäure-Einheiten im erfindungsgemäßen Oligomer alle in trans-Stellung zueinander, d. h. zu beiden jeweils benachbarten Carbonsäure- bzw. Ca-

bonsäureamidgruppen.

[0015] In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer, entsprechend der folgenden Formel (I):



worin die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind unter Aminresten(-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>), Aminosäureresten-NH-C(COOH)-R<sub>6</sub>, Peptidresten mit 2 bis 100 Aminosäuren, Alkoholresten(-OR<sub>5</sub>) und einem Hydroxylrest, n eine ganze Zahl von 2 bis 10 einschließlich ist, die Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1-24</sub>-Alkylresten, dem Phenylrest und C<sub>6-10</sub>-Aralkylresten, der Rest R<sub>5</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1-24</sub>-Alkylresten, dem Phenylrest und C<sub>6-10</sub>-Aralkylresten, und der Rest R<sub>6</sub> eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure darstellt.

[0016] In einer ersten Ausführungsform stellen die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> bevorzugt unabhängig je einen Alkohol- oder Hydroxylrest dar. Vorzugsweise bedeuten R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> nicht gleichzeitig Hydroxyl. Bei dem oder den Monomeren handelt es sich vorzugsweise also um ein oder mehrere Monoalkylhydrogenfumarat(e). In einer anderen Ausführungsform können beide Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> einen Alkoxyrest-OR<sub>5</sub> darstellen, der noch bevorzugter identisch ist. In diesem Fall handelt es sich bei dem oder den Monomeren um Dialkylfumarate.

[0017] Bevorzugt sind R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hydroxyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Phenoxy und Pentoxy, bevorzugt Methoxy und/oder Ethoxy. Ganz besonders bevorzugt sind demgemäß carbocyclische Oligomere, die sich von Dimethylfumarat, Diethylfumarat, Methyläthylfumarat, Methylhydrogenfumarat und Äthylhydrogenfumarat ableiten. Am meisten bevorzugt ist ein carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer der Formel (I), worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> beide identisch Methoxy oder Ethoxy bedeuten.

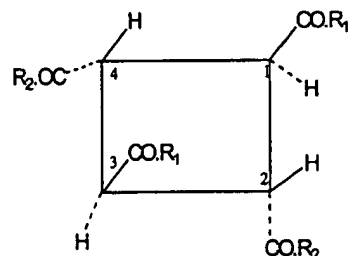
[0018] Eine Carboxyfunktion tragende Monomere und die entsprechenden, erfindungsgemäßen Polymere (in denen R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> = -OH bzw. -O<sup>-</sup> bedeuten) können selbstverständlich in Form ihrer Salze vorliegen. Bevorzugt sind die Alkalimetallsalze, wie Li, Na, K; die Erdalkalimetallsalze, wie Mg, Ca sowie die Salze physiologisch annehmbarer Übergangsmetalle, insbesondere Fe und Zn.

[0019] Nach einer dritten bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein carbocyclisches Oligomer, insbesondere der obigen Formel (I), worin R<sub>1</sub> einen Aminrest-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> oder einen über eine Amidbindung gebundenen Aminosäurerest-NH-C(COOH)-R<sub>6</sub> darstellt und R<sub>2</sub> einen Aminrest-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, einen Alkoholrest-OR<sub>5</sub> oder -OH darstellt.

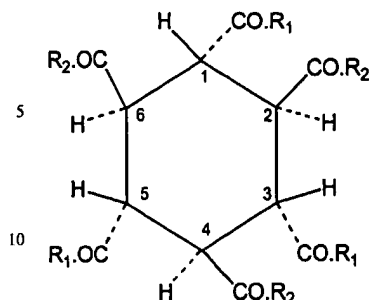
[0020] Wie oben definiert, kann der Rest R<sub>6</sub> eine Seitenkette jeder natürlichen oder synthetischen Aminosäure darstellen. Der Aminosäurerest kann in der L- oder D-Konfiguration vorliegen, wobei die L-Konfiguration bevorzugt ist. Bevorzugt ist R<sub>6</sub> ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus den Seitenketten von Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Trp, Phe, Met, Gly, Ser, Tyr, Thr, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, Lys, His, Arg, Orn, Hcy, Hse, Hyp und Sar.

[0021] Bevorzugt sind die Reste R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden und sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl und 2- oder 3-Methoxypropyl.

[0022] In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer, entsprechend der Formel (II):

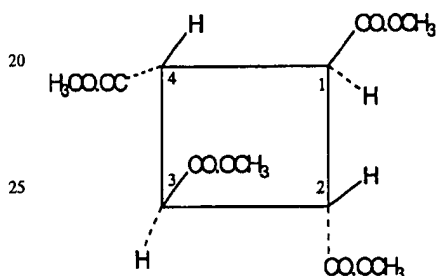


das als r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(alkoxycarbonyl)cyclobutan oder r-1,t-2,c-3,t-4-Cyclobutanetracarbonsäurealkylester bezeichnet werden kann, oder entsprechend der Formel (III):

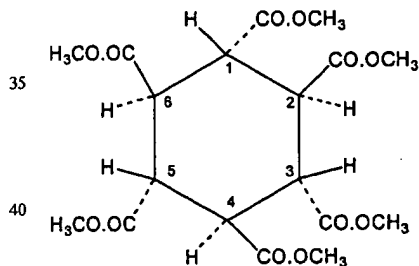


das als r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(alkoxycarbonyl)cyclohexan oder r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Cyclohexanhexacarbonsäure-alkylester bezeichnet werden kann.

[0023] Am meisten bevorzugt betrifft die Erfindung ein carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer, entsprechend der Formel (IIa):

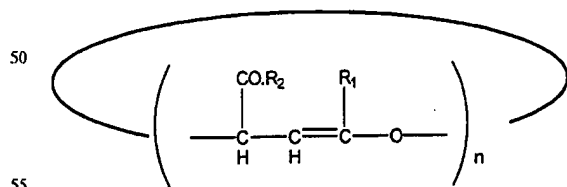


das als r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan oder r-1,t-2,c-3,t-4-Cyclobutanantetracarbonsäuremethylester bezeichnet werden kann, oder entsprechend der Formel (IIIa):



das als r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan oder r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Cyclohexanhexacarbonsäuremethylester bezeichnet werden kann.

[0024] In einer anderen, bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung ein oxacarbocyclisches Fumarsäure-Oligomer, entsprechend der folgenden Formel (IV):

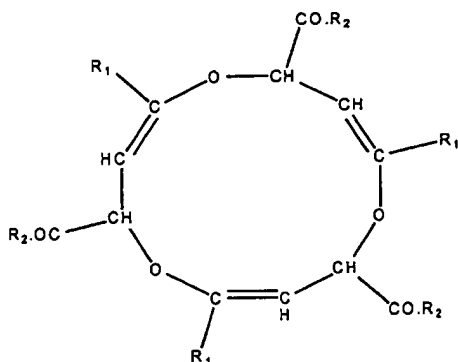


$n = 2 \text{ bis } 10$

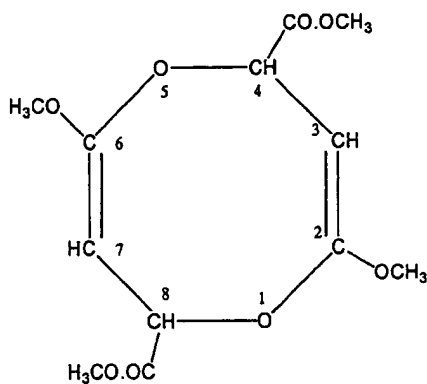
worin die Reste R1 und R2 gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind unter Aminresten(-NR3R4), Aminosäureresten-NH-C(COOH)-R6, Peptidresten mit 2 bis 100 Aminosäuren, Alkoholresten (-ORS) und einem Hydroxylrest, n eine ganze Zahl von 2 bis 10 einschließlich ist, die Reste R3 und R4 gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1-24</sub>-Alkylresten, dem Phenylrest und C<sub>6-10</sub>-Aralkylresten, der Rest R5 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1-24</sub>-Alkylresten, dem Phenylrest und C<sub>6-10</sub>-Aralkylresten, und der Rest R6 eine Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure darstellt.

[0025] Bevorzugt sind R1, R2, R3, R4, R5 und R6 wie oben definiert. Stärker bevorzugt sind R1 und R2 Alkoxyreste-OR5 oder Hydroxy, und am meisten bevorzugt sind R1 und R2 Methoxy oder Ethoxy (R1 und R2 sind Alkoxy und R5 ist Methyl oder Ethyl). Der Index n ist bevorzugt 2 oder 3.

[0026] Gemäß einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform entspricht das oxacarbocyclische Fumarsäure-Oligomer bevorzugt der Formel (V):



worin R1 und R2 wie oben definiert sind, oder der Formel (VI):



[0027] Die Verbindung der Formel (VI) kann als Dimethyl-2,6-dimethoxy-1,5-dioxacyclo-2,6-octadien-4,8-dicarboxylat oder Dimethyl-2,6-dimethoxy-1,5-dioxacycloocta-2,6-dien-4,8-dicarboxylat bezeichnet werden.

[0028] Die erfindungsgemäßen, carbocyclischen und oxacarbocyclischen Fumarsäure-Oligomere können über allgemein bekannte Verfahren zur Herstellung zyklischer Verbindungen hergestellt werden. Die Herstellung kann beispielsweise mit Hilfe bekannter Zyklisierungsmittel, wie Borverbindungen, Polyphosphorsäuren etc., unter üblichen Bedingungen erfolgen.

[0029] Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen, carbocyclischen Fumarsäure-Oligomere über ein Photopolymerisationsverfahren hergestellt. Wie bei diesen Verfahren üblich, wird die Polymerisation durch Bestrahlung der Monomere, meist in flüssiger Phase ggf. in Kombination mit einem hierfür geeigneten, üblichen Lösungsmittel, das gegenüber der Polymerisation inert ist, wie einem Alkan, Cycloalkan oder aromatischen Lösungsmittel, mit Licht einer Wellenlänge von 200 bis 700 nm induziert. Falls gewünscht, können übliche Polymerisationsinitiatoren, wie Hydroperoxide, organische Peroxide, Benzoinmethylether, Benzyl oder Diacetyl etc. und/oder Sensibilisierungsmittel zugesetzt werden, bspw. um die Ausbeute der Reaktion zu erhöhen. Zur Aktivierung der ethylenischen Unsatigungen der Fumarsäure-Monomereinheiten bzw. anderer entsprechender Monomereinheiten werden vorzugsweise Wellenlängen im UV- oder Blaulichtbereich verwendet.

[0030] Eine weitere, bevorzugte Herstellungsmethode ist die sogenannte Metathese, die heute das Mittel der Wahl für gezielte Polymerisationen oder Ringschluss-Synthesen darstellt. Bei den als Metathesereaktionen bezeichneten Reaktionen handelt es sich im allgemeinen um von Schwermetallen katalysierte Zyklisierungen oder Polymerisationen. Einen allgemeinen Überblick gibt der Artikel "Die Olefinmetathese – neue Katalysatoren vergrößern das Anwendungspotential" von M. Schuster und S. Blechert, "Chemie in unserer Zeit", Nr. 1, 2001.

[0031] Die Metathesereaktionen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Fumarsäure-Oligomere können unter Anwendung der üblichen Bedingungen und der üblichen Katalysatoren als homogene oder heterogene Reaktionen durchgeführt werden. Für die Katalysatoren sind beispielhaft die Katalysatoren auf Basis von Pd, Mo und Ru zu nennen, insbesondere der Grubb'sche Katalysator und der Schrock'sche Katalysator. Die Metathesen können in herkömmlichen Lösungsmitteln wie ggf. halogenierten Kohlenwasserstoffen, insbesondere Alkanen, Cycloalkanen, aromatischen Lösungsmitteln, aber auch Ethern, Estern, DMSO usw. durchgeführt werden. Die Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise unterhalb von Raumtemperatur, beispielsweise zwischen -20 und 10°C.

[0032] Die Herstellung der erfindungsgemäßen, carbocyclischen Fumarsäure-Oligomere kann auch über Kombinationen der genannten Verfahren, beispielsweise zunächst über die Photopolymerisation zum Erhalt von cyclischen und/oder linearen Polymeren und anschließende Ringschlussmetathese, ggf. in Form der Abspaltung des zyklisierten Moleküls erfolgen (vgl. J. Pernstorfer, M. Schuster und S. Blechert in "Cyclisation/cleavage of macrocycles by ring closing metathesis on solid support – confirmational studies", "Chem. Commun.", 1997, 1949).

[0033] In einem zweiten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung eines wie oben definierten, carbocyclischen Fumarsäure-Oligomeren zur Herstellung eines Arzneimittels. In einem dritten Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung

außerdem ein Arzneimittel, enthaltend ein wie oben definiertes Fumarsäure-Oligomer.

[0034] Vorzugsweise ist das Arzneimittel zur Behandlung einer Autoimmunerkrankung in der Transplantationsmedizin, zur Behandlung von mitochondrialen Erkrankungen und von NF $\kappa$ B beeinflussbaren Erkrankungen bestimmt. Das Arzneimittel ist vorzugsweise insbesondere bestimmt und geeignet:

1. zur Therapie einer Autoimmunerkrankung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus der Polyarthritis, Multiplen Sklerose, Graft-versus-Host-Reaktionen, dem juvenilen Diabetes, der Hashimoto-Tyreoiditis, der Grave's disease (Graves-Krankheit oder Basedow-Krankheit), dem systemischen Lupus erythematoses (SLE), dem Sjögren-Syndrom (Sjogren's Syndrome), der perniziösen Anämie und der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis,
2. zur Verwendung in der Transplantationsmedizin (Host-versus-Graft-Reaktionen),
3. zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus dem Parkinson-Syndrom, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa oder mitochondrialen Enzephalomyopathien, sowie
4. zur Therapie von NF $\kappa$ B-vermittelten Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus der progressiven, systemischen Sklerodermie, der Osteochondritis syphilitica (Wegener's Disease), der Cutis marmorata (Livedo Reticularis), der Behcet-Disease, Panarthritis, Colitis ulcerosa, Vasculitis, der Osteoarthritis, Gicht, Arteriosklerose, der Reiter's-Erkrankung, der bronchozentischen Granulomatose, Encephalitis-Typen, dem Endotoxinschock (septisch-toxischer Schock), der Sepsis, der Pneumonie, der Encephalomyelitis, der Anorexia nervosa, der Hepatitis (der akuten Hepatitis, der chronischen Hepatitis, der toxischen Hepatitis, der Alkoholhepatitis, der viralen Hepatitis, der Gelbsucht, der Leberinsuffizienz und der cytomegaloviralen Hepatitis), der Rennert-T-Lymphomatosis, der mesangialen Nephritis, der Postangioplastie-Restenose, das Reperfusionssyndrom, der cytomegaloviralen Retinopathie; Adenoviralen Erkrankungen, wie adenoviralen Erkältungserkrankungen, dem adenoviralen Pharyngoconjunctivalfieber, und der adenoviralen Ophthalmie, AIDS, dem Guillain-Barré-Syndrom, der postherpetischen oder postzoster Neuralgie, der inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie, der Mononeuropathia multiplex, der Mukoviszidose, Morbus Bechterew, Barrett-Ösophagus, EBV(Epstein-Barr-Virus)-Infektion, dem kardialen Remodeling, interstitiellen Zystitis, Diabetes mellitus Typ II, der Strahlensensibilisierung maligner Tumore, der Mehrfachresistenz maligner Zellen auf Chemotherapeutika, Granuloma annulare und Krebserkrankungen wie Mamma-Karzinom, Kolonkarzinom, Melanom, primäres Leberzellkarzinom, Adenokarzinom, Kaposi-Sarkom, Prostatakarzinom, Leukämie wie der akuten myeloischen Leukämie, dem multiplen Myelom (Plasmozytom), Burkitt-Lymphom, und dem Castleman-Tumor.

[0035] Das Arzneimittel kann in für die orale, rektale, transdermale, ophthalmologische, nasale, pulmonale oder parenterale Applikation geeigneter Form vorliegen. Vorzugsweise ist das Arzneimittel für die orale Verabreichung geeignet. Es kann dann in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulat, Trinklösungen, Liposomen, Nanopartikeln, Nanokapseln, Mikrokapseln, Mikrotabletten, Pellets oder Pulvern sowie in Kapseln gefülltem Granulat, in Kapseln gefüllten Mikrotabletten, in Kapseln gefüllten Pellets, in Kapseln gefüllten Nanopartikeln oder in Kapseln gefülltem Pulver vorliegen. Vorzugsweise liegt das Arzneimittel in Form von Nanopartikeln, Mikropellets oder Mikrotabletten vor, die ggf. in Sachets oder Kapseln abgefüllt sein können. Diese Mikropellets oder Mikrotabletten weisen üblicherweise einen Durchmesser, ohne Beschichtung, von 5000  $\mu$ m auf, vorzugsweise 300 bis 2000  $\mu$ m.

[0036] Bevorzugt können alle festen, oralen Dosisformen mit einer magensaftresistenten Beschichtung versehen sein. Diese kann beispielsweise auf den Tabletten, Mikrotabletten, Mikropellets etc. aufgebracht sein, kann aber auch auf diese enthaltenen Kapseln aufgetragen werden.

[0037] Die erfindungsgemäßen Arzneimittelformen können grundsätzlich nach der klassischen Tablettiermethode aber auch über Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und über die Sprühtrocknungsmethode hergestellt werden. Ein magensaftresistenter Überzug kann, falls gewünscht, nach bekannten Verfahren in einem klassischen Dragierkessel aufgelegt oder aufgesprüht sowie in einer Wirbelschichtapparatur aufgetragen werden. Nach beendeter Trocknung kann anschließend in der gleichen Apparatur ein Filmcoat aufgebracht werden. Bei Verwendung von Wirkstoffgemischen können auch Pellets mit den einzelnen Wirkstoffen hergestellt und diese, ggf. nach Befüllung, in den gewünschten Mengen gemischt werden.

[0038] Bei parenteraler Verabreichung liegt das Arzneimittel in hierfür geeigneter Form bspw. als sterile Lösung oder Emulsion vor. Entsprechende Formulierungen und hierfür geeignete Hilfsmittel sind dem Fachmann bekannt.

[0039] Das erfindungsgemäße Arzneimittel enthält eine für den therapeutischen Zweck angemessene Menge an Oligomer. Diese kann von Fachmann anhand von Routineversuchen ermittelt werden. Üblicherweise wird das Arzneimittel eine Menge an Fumarsäure-Oligomer enthalten, die 10 bis 500 mg Fumarsäure, bevorzugt 30 bis 200 mg Fumarsäure und am meisten bevorzugt 100 mg Fumarsäure entspricht.

[0040] Die Verwendung der erfindungsgemäßen Oligomere bietet gegenüber der bekannten Verwendung der Monomere als Arzneimittelwirkstoffe den Vorteil, dass sie aufgrund des höheren Molekulargewichts weniger flüchtig sind und daher bei der Herstellung und Verarbeitung leichter zu handhaben sind. Sie bieten darüber hinaus den Vorteil, dass sie als synthetische Substanzen im Körper zunächst in körpereigene Substanzen überführt werden müssen, was ihre Verweilzeit in Organismus erhöht. Dies erfolgt vermutlich durch Aufspaltung in die Monomeren. Aufgrund der Oligomerisation weisen sie außerdem den Vorteil auf, dass sie weniger reizend auf die Schleimhäute wirken und damit weniger Nebenwirkungen aufweisen.

[0041] Die Erfindung soll nun anhand der folgenden Beispiele veranschaulicht werden, die diese jedoch nicht beschränken sollen.

# DE 102 17 314 A 1

## Beispiele

### Beispiel 1

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 60,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 30,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan

[0042] 6,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 3,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 18,00 kg Stärkederivat (STA-RX 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Avicel PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon 120), 4,00 kg Primogel, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und mittels eines Siebs 200 homogenisiert und mit einer 2%igen, wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,50 kg Mg-Stearat und 1,50 kg Talkum. Das Pulvergemisch wird anschliessend auf übliche Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepresst.

[0043] Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird portionsweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCCP, Pharmacoat HP 50), in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13,00 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent denaturiert mit 2% Keton 13,50 l und Aqua demineralisata 2,50 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

[0044] Nach beendeter Trocknung wird anschliessend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan-(VI)-oxyd Cronus RN 56 0,400 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5% 4,800 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,120 kg in einem Lösungsgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,170 kg, Aqua demineralisata 0,200 kg und Glycerintriacetat (Triacetin) 0,600 kg.

[0045] Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschliessend auf den Wirkstoffgehalt analysiert, in Hartgelatine-Steckkapseln zum entsprechenden Netto-Gewicht eingefüllt und verschlossen.

### Beispiel 2

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 60,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 30,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan

[0046] 6,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 3,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 24,70 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 200), 3,00 kg Croscarmellose-Natrium (AC-Di-SOL-SD-711), 2,50 kg Talkum, 0,10 kg Siliciumdioxid wasserfrei (Aerosil 200) und 1,00 kg Magnesiumstearat. Das gesamte Hilfsstoffgemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und homogen gemischt. Das Pulvergemisch wird anschliessend mittels Direkttablettierung zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepresst.

[0047] Als magensaftresistenter Überzug wird eine Lösung von 0,94 kg Eudragit L in Isopropanol hergestellt, die zusätzlich 0,07 kg Dibutylphthalat enthält. Diese Lösung wird auf die Tablettenkerne aufgesprüht. Danach wird eine Dispersion von 17,32 kg Eudragit L D-55 und einer Mischung aus 2,80 kg Mikrotalkum, 2,00 kg Macrogol 6000 und 0,07 kg Dimeticon in Wasser hergestellt und auf die Kerne aufgesprüht.

[0048] Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschliessend auf den Wirkstoffgehalt analysiert, in Hartgelatine-Steckkapseln oder in Beuteln zum entsprechenden Netto-Gewicht eingefüllt und verschlossen.

### Beispiel 3

Herstellung von magensaftresistenten Pellets in Kapseln, enthaltend 60,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 30,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan

[0049] 6,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 3,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 homogenisiert. Daneben wird 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylpyrrolidon(Kollidon K30)-Lösung in Ethanol vorbereitet. 7,250 kg Nonpareilles-Pellets werden in einem Dragierkessel belegt und mit einem Teil der Kollidon-K-30-Lösung besprüht, bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Auftrocknen der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Auftrocknung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Der Rest der PVP-Lösung wird mit 0,720 kg Eudragit E 12,5% Lösung gemischt und ganz auf die Pellets gesprüht. Die Pellets werden bis zum vollständigen Austrocknen bewegt.

[0050] Die Pellets werden mit Eudragit S 12,5% Lösung besprüht und mit Talk aufgetrocknet. Nach jedem Besprühungs-/Auftrocknungszyklus wird die Freisetzung des Wirkstoffes gemessen und Eudragit S 12,5% Lösung/Talkum weiter zugegeben, bis eine Freisetzung gemäss Spezifikation erhalten wird.

[0051] Die magensaftresistenten Pellets werden danach auf den Wirkstoffgehalt analysiert, in Kapseln abgefüllt (auf das entsprechende Netto-Gewicht pro Kapsel).

# DE 102 17 314 A 1

## Beispiel 4

Herstellung von magensaftresistenten Tabletten, enthaltend 120,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan

- 5 [0052] 12,0 kg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Anschliessend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 19,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500®), 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25), 4,000 kg Primogel®, 0,300 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen, wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äusseren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talk, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat. Es wird anschliessend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 11,5 mm Durchmesser gepresst.
- 10 [0053] Es wird eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP®50) in einem Lösungsmittelgemisch von 2,50 l demineralisiertem Wasser, 13,00 l Aceton Ph. Helv. VII und 13,00 l Ethanol 94 Gewichtsprozent gelöst und die Lösung mit 0,240 kg Rizinusöl (Ph. Eur. II) versetzt. Die Lösung wird im Dragierkessel auf traditionelle Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgelegt oder aufgesprüht.
- 20 [0054] Nach entsprechender Trocknung wird anschliessend ein Filmüberzug angebracht. Dieser setzt sich zusammen aus einer Lösung von Eudragit E 12,5%® 4,800 kg, Talcum Ph. Eur. II 0,340 kg, Titan-(VI)-oxyd Cronus RN 56® 0,520 kg, Farblack ZLT-2 blau (Siegle) 0,210 kg, und Polyethylenglycol 6000 Ph. Helv. VII 0,120 kg in einem Lösungsmittelgemisch von 8,200 kg 2-Propanol Ph. Helv. VH, 0,060 kg Glycerintriacetat (Triacetin®) und 0,200 kg Aqua demineralisata. Nach homogener Verteilung im Wirbelschichtbett wird getrocknet und auf übliche Weise poliert.

## Beispiel 5

Herstellung einer Suspension zur parenteralen Applikation, enthaltend 60,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan und 30,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan

30 Inhaltsstoffe	mg/ml
r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan	60.00
r-1,t-2,c-3,t-4,c-5,t-6-Hexa(methoxycarbonyl)cyclohexan	30.00
Methylcellulose	0.25
Natriumcitrat, Dihydrat	30.00
35 Benzylalkohol	9.00
Methylparaben	1.80
Propylparaben	1.20
Wasser für Injektionszwecke	q. s. a. d. 1.00

- 40 [0055] Unter Verwendung von Standard-Techniken werden die obengenannten Inhaltsstoffe zu einer parenteralen Suspension verarbeitet.

## Beispiel 6

- 45 Herstellung einer Lösung zur parenteralen Applikation, enthaltend 30,0 mg r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan

Inhaltsstoffe	mg/ml
50 r-1,t-2,c-3,t-4-Tetrakis(methoxycarbonyl)cyclobutan	30.00
Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin	300.00
Natriumdihydrogenphosphat	10.00
Methylparaben	0.75
Monothioglycerol	2.00
55 Wasser für Injektionszwecke	q. s. a. d. 1.00

- [0056] Unter Verwendung von Standard-Techniken werden die obengenannten Inhaltsstoffe zu einer parenteralen Lösung verarbeitet.

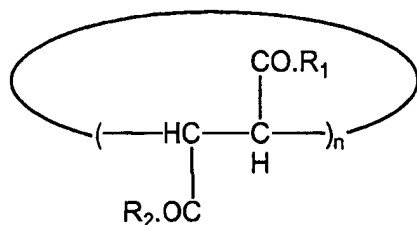
## Patentansprüche

1. Carbocyclisches oder oxacarbo-cyclisches Oligomer, bestehend aus 2 bis 10 von Fumarsäure und/oder deren Estern und/oder Amidinen abgeleiteten Einheiten als wiederkehrende Einheiten.
- 65 2. Carbocyclisches Oligomer nach Anspruch 1, erhalten durch Polymerisation der C-C-Doppelbindungen der Einheiten.
3. Oxacarbo-cyclisches Fumarsäure-Oligomer nach Anspruch 1, erhalten durch polarisierte, olefinische Polymerisation der C-C-Doppelbindungen und Carbonylgruppen und enthaltend Etherbrücken im Carbocyclus.



4. Carbocyclisches Oligomer nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin die Fumarsäure-Einheiten abgeleitet sind von Monomeren, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Fumarsäure, Dialkylfumaraten, Monoalkylhydrogenfumaraten, Fumarsäuremonoamiden, Fumarsäurediamiden, Monoalkylmonoamidofumaraten, deren Salzen sowie Mischungen derselben.

5. Carbocyclisches Fumarsäure-Oligomer nach Anspruch 1 oder 2, entsprechend der folgenden Formel (I):



worin die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Aminresten(-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>), Aminosäureresten(-NH-CH(COOH)-R<sub>6</sub>), Peptidresten mit 2 bis 100 Aminosäuren, Alkoholresten(-OR<sub>5</sub>) und einem Hydroxylrest,

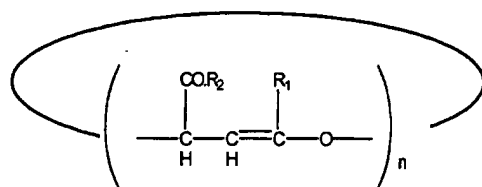
n eine ganze Zahl zwischen 2 und 10 ist,

die Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1-24</sub>-Alkylresten, dem Phenylrest und C<sub>6-10</sub>-Aralkylresten,

der Rest R<sub>5</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1-24</sub>-Alkylresten, dem Phenylrest und C<sub>6-10</sub>-Aralkylresten, und

der Rest R<sub>6</sub> die Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure darstellt.

6. Oxacarbo-cyclisches Fumarsäure-Oligomer nach Anspruch 1 oder 3, entsprechend der folgenden Formel (IV):



n = 2 bis 10

worin die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Aminresten(-NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>), Aminosäureresten(-NH-CH(COOH)-R<sub>6</sub>), Peptidresten mit 2 bis 100 Aminosäuren, Alkoholresten(-OR<sub>5</sub>) und einem Hydroxylrest,

n eine ganze Zahl zwischen 2 und 10 ist,

die Reste R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1-24</sub>-Alkylresten, dem Phenylrest und C<sub>6-10</sub>-Aralkylresten,

der Rest R<sub>5</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1-24</sub>-Alkylresten, dem Phenylrest und C<sub>6-10</sub>-Aralkylresten, und

der Rest R<sub>6</sub> die Seitenkette einer natürlichen oder synthetischen Aminosäure darstellt.

7. Oligomer nach Anspruch 5 oder 6, worin die Reste R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, 2-Ethylhexyl, Hexyl, Cyclohexyl, Heptyl, Cycloheptyl, Octyl, Vinyl, Allyl, 2-Hydroxyethyl, 2- oder 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, 2-Methoxyethyl, Methoxymethyl und 2- oder 3-Methoxypropyl.

8. Oligomer nach Anspruch 5 oder 6, worin R<sub>1</sub> einen Aminrest darstellt und R<sub>2</sub> einen Alkoxyrest-OR<sub>5</sub> oder -OH darstellt.

9. Oligomer nach Anspruch 5 oder 6, worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig je einen Alkoxy- oder Hydroxylrest darstellen.

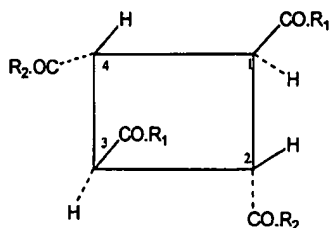
10. Oligomer nach Anspruch 9, worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Phenoxy und Pentoxy.

11. Oligomer nach Anspruch 9, worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> beide Methoxy bedeuten.

12. Carbocyclisches oder Oxacarbo-cyclisches Oligomer nach einem der vorstehenden Ansprüche, enthaltend 2 bis 3 von Fumarsäure und/oder deren Estern und Amiden abgeleitete Einheiten.

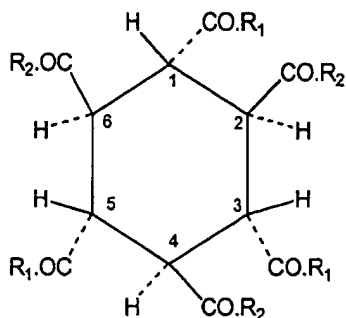
13. Carbocyclisches Oligomer nach einem der vorstehenden Ansprüche, in dem alle die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> tragenden Carbonylgruppen als Substituenten in trans-Stellung zum jeweils benachbarten Substituenten angeordnet sind.

14. Carbocyclisches Oligomer nach Anspruch 5, entsprechend der Formel (II):



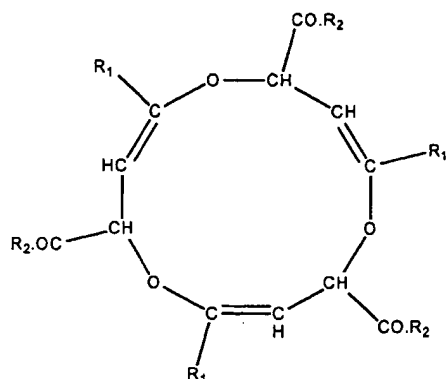
in der R1 und R2 wie in Anspruch 5 definiert sind.

15. Carbocyclisches Oligomer nach Anspruch 5, entsprechend der Formel (III):



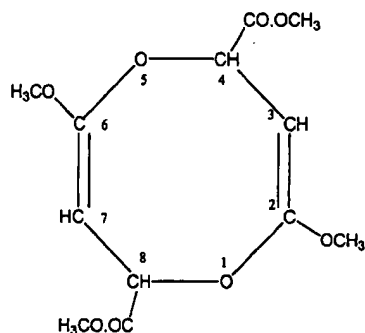
in der R1 und R2 wie in Anspruch 5 definiert sind.

17. Oxacarbocyclisches Oligomer nach Anspruch 6, entsprechend der Formel (IV):



in der R1 und R2 wie in Anspruch 6 definiert sind.

16. Oxacarbocyclisches Oligomer nach Anspruch 6, entsprechend der Formel (V):



18. Verwendung eines carbocyclischen oder oxacarbocyclischen Oligomeren nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels.

19. Verwendung nach Anspruch 18, worin das Arzneimittel bestimmt ist zur Behandlung einer Autoimmunerkrankung, in der Transplantationsmedizin, zur Behandlung von mitochondrialen Erkrankungen und von NFkappaB-beeinflußbaren Erkrankungen.

20. Arzneimittel, enthaltend ein Fumarsäure-Oligomer nach einem der Ansprüche 1 bis 17.

21. Arzneimittel nach Anspruch 20, wobei das Arzneimittel in für die orale, rektale, transdermale, dermale, ophthalmologische, nasale, pulmonale oder parenterale Applikation geeigneter Form vorliegt.

## DE 102 17 314 A 1

22. Arzneimittel nach Anspruch 20, worin das Arzneimittel in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulat, Trinklösungen, Liposomen, Nanopartikeln, Nanokapseln, Mikrokapseln, Mikrotabletten, Pellets oder Pulvern sowie in Kapseln gefülltem Granulat, in Kapseln gefüllten Mikrotabletten, in Kapseln gefüllten Pellets, in Kapseln gefüllten Nanopartikeln oder in Kapseln gefülltem Pulver vorliegt.
23. Arzneimittel nach Anspruch 22, worin das Arzneimittel in Form von Nanopartikeln, Mikropellets oder Mikrotabletten vorliegt, die ggf. in Sacchets oder Kapseln abgefüllt sein können.
24. Arzneimittel nach Anspruch 22, worin die festen, oralen Dosisformen mit einer magensaftresistenten Beschichtung versehen sind.
25. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 20 bis 24, das eine Menge an Fumarsäure-Oligomer enthält, entsprechend 10 bis 500 mg Fumarsäure.
26. Verwendung nach einem der Ansprüche 19 bis 20, zur Herstellung eines Arzneimittels
1. zur Therapie einer Autoimmunerkrankung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus der Polyarthrit, Multiplen Sklerose, Graft-versus-Host-Reaktionen, dem juvenilen Diabetes, der Hashimoto-Tyreoiditis, der Grave's disease (Graves-Krankheit oder Basedow-Krankheit), dem systemischen Lupus erythematosus (SLE), dem Sjögren-Syndrom (Sjogren's Syndrome), der perniziösen Anämie und der chronischen aktiven (= lupoiden) Hepatitis,
  2. zur Verwendung in der Transplantationsmedizin,
  3. zur Therapie mitochondrialer Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus dem Parkinson-Syndrom, der Alzheimer-Krankheit, der Chorea-Huntington-Krankheit, der Retinopathia pigmentosa oder mitochondrialen Enzephalomyopathien, sowie
  4. zur Therapie von NFkappaB-vermittelten Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus der progressiven, systemischen Sklerodermie, der Osteochondritis syphilitica (Wegener's Disease), der Cutis marmorata (Livedo Reticularis), der Behcet-Disease, Panarthrit, Colitis ulcerosa, Vasculitis, der Osteoarthritis, Gicht, Arteriosklerose, der Reiter's-Erkrankung, der bronchozentischen Granulomatose, Encephalitis-Typen, dem Endotoxin-Schock (septisch-toxischer Schock), der Sepsis, der Pneumonie, der Encephalomyelitis, der Anorexia nervosa, der Hepatitis (der akuten Hepatitis, der chronischen Hepatitis, der toxischen Hepatitis, der Alkoholhepatitis, der viralen Hepatitis, der Gelbsucht, der Leberinsuffizienz und der cytomegaloviralen Hepatitis), der Rennert-T-Lymphomatosis, der mesangialen Nephritis, der Postangioplastie-Restenose, dem Reperfusionssyndrom, der cytomegaloviralen Retinopathie, Adenoviralen Erkrankungen wie adenoviralen Erkältungserkrankungen, dem adenoviralen Pharyngoconjunctivalfieber, und der adenoviralen Ophthalmie, AIDS, dem Guillain-Barré-Syndrom, der postherpetischen oder postzoster Neuralgie, der inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie, der Mononeuropathia multiplex, der Mukoviszidose, Morbus Bechterew, Barrett-Ösophagus, EBV(Epstein-Barr-Virus)-Infektion, dem kardialen Remodeling, interstitiellen Zystitis, Diabetes mellitus Typ II, der Strahlensensibilisierung maligner Tumore, der Mehrfachresistenz maligner Zellen auf Chemotherapeutika, Granuloma annulare und Krebserkrankungen wie Mamma-Karzinom, Kolonkarzinom, Melanom, primäres Leberzellkarzinom, Adenokarzinom, Kaposi-Sarkom, Prostatakarzinom, Leukämie wie der akuten myeloischen Leukämie, dem multiplen Myelom (Plasmozytom), Burkitt-Lymphom, und den Castleman-Tumor.

- Leerseite -

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2008 Thomson Reuters. All rts. reserv.

0013822621

WPI ACC NO: 2003-833712/

XRAM Acc No: C2003-234623

**New carbocyclic or oxa-carbocyclic oligomers derived from fumaric acid compounds, useful for treating autoimmune, transplantation-associated, mitochondrial or NK-kappa-B mediated diseases**

Patent Assignee: FUMAPHARM AG (FUMA-N); JOSHI R K (JOSH-I); STREBEL H (STRE-I)

Inventor: JOSHI R K; STREBEL H; STREBEL H P; JOSHI R  
11 patents, 101 countries

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update
WO 2003087174	A2	20031023	WO 2003EP3498	A	20030403	200377 B
DE 10217314	A1	20031113	DE 10217314	A	20020418	200382 E
AU 2003216916	A1	20031027	AU 2003216916	A	20030403	200436 E
EP 1494992	A2	20050112	EP 2003712131	A	20030403	200504 E
			WO 2003EP3498	A	20030403	
JP 2005519982	W	20050707	JP 2003584129	A	20030403	200545 E
			WO 2003EP3498	A	20030403	
US 20050148664	A1	20050707	WO 2003EP3498	A	20030403	200547 E
			US 2004511564	A	20041015	
EP 1671965	A2	20060621	EP 2003712131	A	20030403	200643 E
			EP 20066969	A	20030403	
AU 2003216916	B2	20070222	AU 2003216916	A	20030403	200735 E
NZ 534620	A	20070831	NZ 534620	A	20030403	200763 E
			WO 2003EP3498	A	20030403	
EP 1494992	B1	20080528	EP 2003712131	A	20030403	200838 E
			WO 2003EP3498	A	20030403	
			EP 20066969	A	20060331	
DE 50309917	G	20080710	DE 50309917	A	20030403	200848 E
			EP 2003712131	A	20030403	
			WO 2003EP3498	A	20030403	

Priority Applications (no., kind, date): DE 10217314 A 20020418

**Patent Details**

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
WO 2003087174	A2	DE	28	0	
National Designated States,Original: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW					
Regional Designated States,Original: AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR HU IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT RO SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW					
AU 2003216916	A1	EN			Based on OPI patent WO 2003087174
EP 1494992	A2	DE			PCT Application WO 2003EP3498
					Based on OPI patent WO 2003087174
Regional Designated States,Original: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI SK TR					
JP 2005519982	W	JA	51		PCT Application WO 2003EP3498

US 20050148664	A1	EN	Based on OPI patent	WO 2003087174
EP 1671965	A2	DE	PCT Application	WO 2003EP3498
			Division of application	EP 2003712131

			Division of patent	EP 1494992
Regional Designated States, Original:			AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI	
			FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI SK TR	
AU 2003216916	B2	EN	Based on OPI patent	WO 2003087174
NZ 534620	A	EN	PCT Application	WO 2003EP3498
			Based on OPI patent	WO 2003087174
EP 1494992	B1	DE	PCT Application	WO 2003EP3498
			Related to application	EP 20066969
			Related to patent	EP 1671965
			Based on OPI patent	WO 2003087174

Regional Designated States, Original:			AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI	
			FR GB GR HU IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI SK TR	
DE 50309917	G	DE	Application	EP 2003712131
			PCT Application	WO 2003EP3498
			Based on OPI patent	EP 1494992
			Based on OPI patent	WO 2003087174

**Alerting Abstract WO A2**

NOVELTY - New carbocyclic or oxa-carbocyclic oligomers (I) consist of 2-10 repeating units derived from fumaric acid (and/or its esters and/or amides).

ACTIVITY - Immunosuppressive; antiarthritic; neuroprotective; antidiabetic; thyromimetic; antithyroid; dermatological; antiinflammatory; antianemic; hepatotropic; virucide; antiparkinsonian; nootropic; anticonvulsant; ophthalmological; vasotropic; antiulcer; osteopathic; antigout; antiarteriosclerotic; uropathic; antibacterial; antialcoholic; cytostatic; nephrotropic; anti-HIV; cardiac; antidiabetic.

MECHANISM OF ACTION - None given in the source material.

USE - (I) are used as medicaments, specifically for treatment of autoimmune diseases, in transplantation medicine or for treatment of mitochondrial or NK-kappa-B mediated diseases, particularly for therapy of: (i) polyarthritis, multiple sclerosis, graft-versus-host reactions, juvenile diabetes, Hashimoto thyroiditis, Graves or Basedow disease, systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, pernicious anemia or chronic active (lupoid) hepatitis; (ii) Parkinson syndrome, Alzheimer's disease, Huntington's chorea, pigmentous retinopathy or mitochondrial encephalomyopathy; or (iii) progressive systemic scleroderma, Wegener's disease, cutis marmorata, Behcet disease, panarteritis, ulcerative colitis, vasculitis, osteoarthritis, gout, arteriosclerosis, Reiter's disease, bronchocentric granulomatosis, encephalitis, endotoxic shock, sepsis, hepatitis (including acute, chronic, toxic, alcoholic, viral or cytomegaloviral hepatitis, jaundice or liver insufficiency), Rennert T lymphomatosis, mesangial nephritis, post-angioplasty restenosis, reperfusion syndrome, cytomegaloviral retinopathy, adenoviral diseases (e.g. colds, pharyngo-conjunctival fever or ophthalmia), AIDS, Guillain-Barre syndrome, post-herpetic or post-zoster neuralgia, inflammatory demyelinating polyneuropathy, multiplex mononeuropathy, mucoviscidosis, Bechterew disease, Barrett esophagus, Epstein-Barr virus infection, cardiac remodeling, interstitial cystitis, type II diabetes mellitus, radiation sensitizable malignant tumors, multi-drug resistant malignant cells, annular granuloma or cancer diseases (e.g. breast or colon carcinoma, melanoma, primary liver cell carcinoma, adenocarcinoma, Kaposi sarcoma, prostate carcinoma, leukemia (including acute myeloic leukemia),

multiple myeloma, Burkitt lymphoma or Castleman tumor) (all claimed).

ADVANTAGE - (I) have generally similar activities to prior art fumaric acid-based drugs, but are more stable to hydrolysis, less volatile, easier to prepare and handle, less irritating to the mucosa and less prone to cause side-effects, and have a longer residence time in the organism.

#### Technology Focus

ORGANIC CHEMISTRY - Preferred Compounds: (I) comprise 2-10 units of formula  $-\text{CH}(\text{COR}2)-\text{CH}(\text{COR}1)-$  or 2-10 units of formula  $-\text{CH}(\text{COR}2)-\text{CH}=\text{C}(\text{R}1)-\text{O}-$ .

R1, R2= NR3R4, NHR6-COOH, peptide residue  
with 2-100 aminoacids or OR5;

R3-R5= H, 1-24C alkyl, phenyl or 6-10C  
aralkyl;

R6= side-chain of a natural or sythetic  
aminoacid.

(I) are especially of formula (IA)-(IC).

<http://imagesrv.dialog.com/imanager/getimage?ref=I8007e130630411da9f4200008361346f&f=351&type=PNG>

POLYMERS - Preparation: The preferred compounds (I) are obtained by (a) polymerization of the C-C double bonds of the units or (b) polarized olefinic polymerization of the C-C double bonds (in which case the product contains ether bridges in the carbocycle). The monomers are specifically one or more of fumaric acid, dialkyl fumarates, monoalkyl hydrogen fumarates, fumaric acid mono- or diamides, monoalkyl monamido-fumarates or their salts (all claimed). More generally (I) can be prepared by conventional methods, e.g. by cyclization using boron compounds or polyphosphoric acid, by photopolymerization or by metathesis reactions.

#### Original Publication Data by Authority

##### Original Abstracts:

Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte carbocyclische und oxacarboyclische Fumarsaure-Oligomere sowie die Verwendung derselben zur Herstellung eines Arzneimittels und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

The invention relates to defined carbocyclic and oxacarboyclc fumaric acid oligomers. The invention also relates to the use thereof for producing a drug and to drugs comprising the inventive compounds.

Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte oxacarboyclische Fumarsaure-Oligomere sowie die Verwendung derselben zur Herstellung eines Arzneimittels und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

The present invention relates to certain carbocyclic and oxacarboyclc fumaric acid oligomers and the use thereof for preparing a pharmaceutical preparation as well of pharmaceutical preparations containing these compounds.

Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte carbocyclische und oxacarboyclische Fumasaure-Oligomere sowie die Verwendung derselbern zur Herstellung eines Arzneimittels und diese Verbindungen enthaltende

Arzneimittel.

The invention relates to defined carbocyclic and oxacarboxylic fumaric acid oligomers. The invention also relates to the use thereof for producing a drug and to drugs comprising the inventive compounds.

La presente invention concerne des oligomeres carbocycliques et oxycarbocycliques d'acide fumarique, l'utilisation de ceux-ci dans la fabrication d'un agent pharmaceutique, et des agents pharmaceutiques contenant ces composés. Basic Derwent Week: 200377